

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B1)

(11) 特許番号

特許第3551971号

(P3551971)

(45) 発行日 平成16年8月11日(2004.8.11)

(24) 登録日 平成16年5月14日(2004.5.14)

(51) Int. Cl. ⁷

F I

B O 1 D 71/68

B O 1 D 71/68

B O 1 D 69/08

B O 1 D 69/08

B O 1 D 71/44

B O 1 D 71/44

// A 6 1 M 1/18

A 6 1 M 1/18 5 0 0

請求項の数 9 (全 25 頁)

(21) 出願番号 特願2003-396408 (P2003-396408)
(22) 出願日 平成15年11月26日(2003.11.26)
審査請求日 平成16年1月26日(2004.1.26)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000003160
東洋紡績株式会社
大阪府大阪市北区堂島浜2丁目2番8号
(74) 代理人 100123423
弁理士 柿澤 紀世雄
(72) 発明者 馬淵 公洋
滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡
績株式会社 総合研究所内
(72) 発明者 玉村 憲幸
大阪府大阪市北区堂島浜二丁目2番8号
東洋紡績株式会社 本社内
(72) 発明者 櫻井 秀彦
滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡
績株式会社 総合研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ポリスルホン系選択透過性中空糸膜

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ポリスルホン系樹脂および親水性高分子を主成分としてなるポリスルホン系中空糸膜において、

(イ) ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の最表層の親水性高分子の存在量を該血液接触側表面の表面近傍層の親水性高分子の存在量に対して1.1倍以上とする。

(ロ) ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側と反対表面の最表層の親水性高分子の存在量を、血液接触側表面の最表層の親水性高分子の存在量の存在量に対して、1.1倍以上とする。

という、各層に対しても親水性高分子の存在量の割合に較差を設けたことを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項2】

ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の最表層とは血液接触表面より深さが10nmまでのものを対象とし、表面近傍層とは血液接触表面より深さが1000～1500nm(1～1.5μm)までのものを対象とすることを特徴とする請求項1に記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項3】

ポリスルホン系中空糸膜における親水性高分子の存在量が血液接触側表面の最表層部分で20～40質量%、表面近傍層部分で5～20質量%、および血液接触側と反対表面の

最表層部分で25～50質量%であることを特徴とする請求項1～2のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項4】

ポリスルホン系樹脂99～80質量%および親水性高分子1～20質量%を主成分とすることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項5】

親水性高分子がポリビニルピロリドンであることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項6】

親水性高分子の中空糸膜よりの溶出量が10ppm以下であることを特徴とする請求項1～5のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項7】

中空糸膜外表面の開孔率が8%以上25%未満であることを特徴とする請求項1～6のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項8】

前記親水性高分子は架橋され水に不溶化していることを特徴とする請求項1～7のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【請求項9】

血液浄化器用に用いることを特徴とする請求項1～8のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュール組み立て性に優れ、特に血液浄化器用に適したポリスルホン系選択透過性中空糸膜、その血液浄化器としての用法およびその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

腎不全治療などにおける血液浄化療法では、血液中の尿毒素、老廃物を除去する目的で、天然素材であるセルロース、またその誘導体であるセルロースジアセテート、セルローストリアセテート、合成高分子としてはポリスルホン、ポリメチルメタクリレート、ポリアクリロニトリルなどの高分子を用いた透析膜や限外濾過膜を分離材として用いた血液透析器、血液濾過器あるいは血液透析濾過器などのモジュールが広く使用されている。特に中空糸型の膜を分離材として用いたモジュールは体外循環血液量の低減、血中の物質除去効率の高さ、さらにモジュール生産時の生産性などの利点から透析器分野での重要度が高い。

【0003】

上記した膜素材の中で透析技術の進歩に最も合致したものとして透水性能が高いポリスルホン系樹脂が注目されている。しかし、ポリスルホン単体で半透膜を作った場合は、ポリスルホン系樹脂が疎水性であるために血液との親和性に乏しく、エアロック現象を起こしてしまうため、そのまま血液処理用などに用いることはできない。

【0004】

上記した課題の解決方法として、ポリスルホン系樹脂に親水性高分子を配合し製膜し、膜に親水性を付与する方法が提案されている。例えば、ポリエチレングリコール等の多価アルコールを配合する方法が開示されている（例えば、特許文献1，2参照）。

【特許文献1】特開昭61-232860号公報

【特許文献2】特開昭58-114702号公報

【0005】

また、ポリビニルピロリドンを配合する方法が開示されている（例えば、特許文献3，

10

20

30

40

50

4 参照)。

【特許文献3】特公平5-54373号公報

【特許文献4】特公平6-75667号公報

【0006】

上記した方法により上記した課題は解決される。しかしながら、親水性高分子を配合することによる親水性化技術に於いては、血液と接触する膜内面および反対面の膜外面に存在する親水性高分子の濃度により中空糸膜の膜性能が大きく影響し、その最適化が重要となる。例えば、膜内面の親水性高分子濃度を高めることにより血液適合性を確保できるが、該表面濃度が高くなりすぎると該親水性高分子の血液への溶出量が増加し、この溶出する親水性高分子の蓄積により長期透析時の副作用や合併症が起こるので好ましくない。

10

【0007】

一方、反対面の膜外面に存在する親水性高分子の濃度が高すぎると、透析液に含まれる親水性の高いエンドトキシン(内毒系)が血液側へ浸入する可能性が高まり、発熱等の副作用を引き起こすことに繋がるとか、膜を乾燥させた時に膜外表面に存在する親水性高分子が介在し中空糸膜同士がくっつき(固着)し、モジュール組み立て性が悪化する等の新たな課題が引き起こされる。逆に、膜の外表面に存在する親水性高分子量を低くすることは、エンドトキシンの血液側への浸入を抑える点では好ましいことであるが、外表面の親水性が低くなるため、モジュール組み立て後に組み立てのために乾燥した中空糸膜束を湿润状態に戻す際に、湿润のために用いる生理食塩水との馴染みが低くなるので、該湿润操作の折の空気の追い出し性であるプライミング性が低下すると言う課題の発生に繋がるので好ましくない。

20

【0008】

上記した課題解決の方策として、中空糸膜の内表面の緻密層に存在する親水性高分子の濃度を特定範囲とし、かつ内表面の上記緻密層に存在する親水性高分子の質量比率が外表面層に存在する親水性高分子の質量比率の少なくとも1.1倍以上にする方法が開示されている(特許文献5参照)。すなわち、上記技術は内表面の緻密層表面に存在する親水性高分子の質量比率を高め血液適合性を改善し、逆に外表面に存在する親水性高分子の質量比率を低くし、膜を乾燥させた時に発生する中空糸膜同士の固着の発生を抑える思想の技術である。該技術により該課題に加え、上記した課題の一つである透析液に含まれるエンドトキシン(内毒系)が血液側へ浸入する課題も改善されるが、外表面に存在する親水性高分子の質量比率が低く過ぎるために前記したもう一つの課題であるプライミング性が低下すると言う課題の発生に繋がるという問題が残されておりその改善が必要である。

30

【特許文献5】特開平6-165926号公報

【0009】

また、均一膜構造の中空糸膜であるが、赤外線吸収法で定量された表面近傍の親水性高分子の中空糸膜の内表面、外表面および膜中間部における親水性高分子の存在割合が特定化することにより、前記した課題の一つである透析液に含まれるエンドトキシン(内毒系)が血液側へ浸入する課題を改善する方法が開示されている(例えば、特許文献6参照)。該技術により上記課題の一つは改善されるが、例えば、前記技術と同様に、プライミング性が低下すると言う課題が解決されないし、また、中空糸膜外表面の開孔径が大きいため耐圧性が不足するなど、特に血液透析ろ過等の従来よりも流体圧力を高める治療に用いた場合、中空糸膜が破損する心配がある。

40

【特許文献6】特開2001-38170号公報

【0010】

さらに、中空糸膜の内表面の親水性高分子の表面存在割合を特定化することにより、血液適合性と親水性高分子の血液への溶出量を改善する方法が開示されている(例えば、特許文献7~9参照)。

【特許文献7】特開平6-296686号公報

【特許文献8】特開平11-309355号公報

【特許文献9】特開2000-157852号公報

50

【0011】

上記技術は、いずれもが中空糸膜の反対面の外表面の親水性高分子の存在比率に関しては全く言及されておらず、前記した外表面の親水性高分子の存在比率による課題の全てを改善できてはいない。

【0012】

上記した課題の内、エンドトキシン（内毒系）が血液側へ浸入する課題に関しては、エンドトキシンが、その分子中に疎水性部分を有しており、疎水性材料へ吸着しやすいという特性を利用した方法が開示されている（例えば、特許文献10参照）。すなわち、中空糸膜の外表面における疎水性高分子に対する親水性高分子の比率を5～25%にすることにより達成できる。確かに、該方法はエンドトキシンの血液側への浸入を抑える方法としては好ましい方法ではあるが、この特性を付与するには、膜の外表面に存在する親水性高分子を洗浄で除去する必要があるが、この洗浄に多大の処理時間を要し、経済的に不利である。例えば、上記した特許の実施例では、60℃の温水によるシャワー洗浄および110℃の熱水での洗浄をそれぞれ1時間ずつ掛けて行われている。

10

【特許文献10】特開2000-254222号公報

【0013】

また、膜の外表面に存在する親水性高分子量を低くすることは、エンドトキシンの血液側への浸入を抑える点では好ましいことであるが、外表面の親水性が低くなるため、モジュール組み立て後に組み立てのために乾燥した中空糸膜束を湿潤状態に戻す際に、湿潤のために用いる生理食塩水との馴染みが低くなるので、該湿潤操作の折の空気の追い出し性であるプライミング性が低下すると言う課題の発生に繋がるので好ましくない。この点を改良する方法として、例えばグリセリン等の親水性化合物を配合する方法が開示されている（例えば、特許文献11、12参照）。しかし、該方法は親水性化合物が透析時の異物として働き、かつ該親水性化合物は光劣化等の劣化を受けやすいため、モジュールの保存安定性等に悪影響をおよぼす等の課題に繋がる。また、モジュール組み立てにおいて中空糸膜束をモジュールに固定する時の接着剤の接着阻害を引き起こすという課題もある。

20

【特許文献11】特開2001-190934号公報

【特許文献12】特許第3193262号公報

【0014】

上記したもう一つの課題である中空糸膜同士の固着を回避する方法としては、膜の外表面の開孔率を25%以上にする方法が開示されている（例えば、前掲特許文献6および特許文献13参照）。確かに、該方法は固着を回避する方法としては好ましい方法であるが、開孔率が高いために膜強度が低くなり血液リーク等の課題に繋がるという問題を有している。特に、特許文献13には、中空糸膜の内表面に緻密な活性層を設けるという抽象的な構造のものが開示されているが、血液接触側表面の最表層および表面近傍層に関する詳細な構造および親水性高分子の存在量の比に関する詳細な技術事項が全く示されていない。

30

【特許文献13】特開平7-289863号公報

【0015】

一方、膜の外表面の開孔率や孔面積を特定値化した方法が開示されている（例えば、特許文献14参照）。

40

【特許文献14】特開2000-140589号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

本発明は、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュール組み立て性に優れ、特に血液浄化器用に適したポリスルホン系選択透過性中空糸膜を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0017】

本発明は、上記技術課題を解決する為に鋭意検討した結果、ポリスルホン系樹脂および

50

親水性高分子を主成分としてなるポリスルホン系中空糸膜において、

(イ) ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の最表層の親水性高分子の存在量を同血液接触側表面の表面近傍層の親水性高分子の存在量の1.1倍以上とする。

(ロ) ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側と反対表面の最表層の親水性高分子の存在量を、血液接触側表面の最表層の親水性高分子の存在量に対して、1.1倍以上とする。

という、各層に対しても親水性高分子の存在量の割合に較差を設けたポリスルホン系選択透過性中空糸膜とすることにより、上記課題を解決することができたものである。詳細な実施態様としては、該血液接触側表面の最表層の親水性高分子の存在量は、通常5～60質量%、適正には10～50質量%、より好ましくは20～40質量%である。それと隣接する表面近傍層の親水性高分子の存在割合の範囲は、通常約2～37質量%程度であり、最適には5～20質量%程度である。さらに、血液接触側と反対表面の最表層の親水性高分子の存在量を、血液接触側表面の最表層の親水性高分子の存在量に対して、1.1倍以上であるから、親水性高分子の中空糸膜の外表面における存在割合が25～50質量%程度あれば足りる。これら各層の適正な存在量の配分は、親水性高分子の中空糸膜よりの溶出が10ppm以下にするという点も考慮して決めることができる。

【発明の効果】

【0018】

本発明のポリスルホン系中空糸膜は、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュール組み立て性に優れており、慢性腎不全の治療に用いる高透水性能を有する血液透析法中空糸型血液浄化器用として好適であるという利点がある。

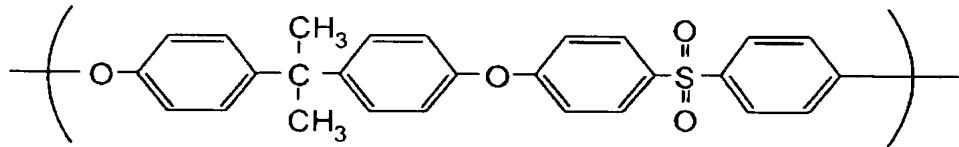
【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

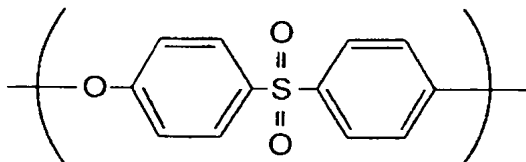
以下、本発明を詳細に説明する。

本発明に用いる中空糸膜は、親水性高分子を含有するポリスルホン系樹脂で構成されているところに特徴を有する。本発明におけるポリスルホン系樹脂とは、スルホン結合を有する樹脂の総称であり特に限定されないが、例を挙げると化1、化2で示される繰り返し単位をもつポリスルホン樹脂やポリエーテルスルホン樹脂がポリスルホン系樹脂として広く市販されており、入手も容易なため好ましい。

【化1】



【化2】



【0020】

本発明における親水性高分子とはポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、ポリプロピレングリコール、グリセリ

10

20

30

40

50

ン、デンプンおよびその誘導体などの素材であるが、請求項4に記載のごとく安全性や経済性よりポリビニルピロリドンを用いるのが好ましい実施態様である。ポリビニルピロリドンの分子量としては重量平均分子量10,000～1,500,000のものを用いることができる。具体的にはBASF社より市販されている分子量9,000のもの（K17）、以下同様に45,000（K30）、450,000（K60）、900,000（K80）、1,200,000（K90）を用いるのが好ましく、目的とする用途、特性、構造を得るために、それぞれ単独で用いてもよく、分子量の異なる同一の二種類の樹脂を、または異なる種類の樹脂を適宜2種以上を組み合わせ用いても良い。

【0021】

本発明において、上記（イ）ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の最表層の親水性高分子の存在量を同血液接触側表面の表面近傍層の親水性高分子の存在量の1.1倍以上とするということは、最表面の親水性高分子の存在量を表面近傍層より多くすること面層の親水性高分子量の存在量を最適な20～40質量%とすることは、それと隣接する表面近傍層の親水性高分子の存在割合の範囲は、約2～37質量%程度の範囲に存在させることが必要である。実際には表面近傍層の親水性高分子の適正な存在割合を5～20質量%程度としていることはこの理由に基づくものである。ということは、最高10倍程度まで許容できるが、較差の倍率がそれ以上にあまり大きくなると、親水性高分子の拡散移動が最表層から表面近傍層へと逆に移るようなことも有り得るし、又そのような構造の中空糸膜の製造が難しくなるという事情もある。血液接触側表面の最表層の親水性高分子の存在割合は、表面近傍層の親水性高分子の適正な存在割合である5～20質量%をもとに、その数値（5～20質量%）に対する単純な1.1～10倍程度の乗数とする計算による算定することにより、血液接触側表面の最表面層の親水性高分子量の存在量を適量の20～40質量%の範囲に設定することが可能であるということを意味する。その比は普通1.1～5倍程度、場合によっては、最適には1.2～3倍程度の較差で親水性高分子を存在させることが好ましい。実際には、その倍率は中空糸膜の性能を考慮して任意に決めることができる。例えば表面近傍層の親水性高分子の存在割合（含有量）を最下値の5質量%とすると、その最表層の親水性高分子の存在割合（含有量）は4～8倍に相当する適量の20～40質量%の範囲内で取り得るということにもなる。

【0022】

本発明において上記（ロ）ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側と反対表面の最表層の親水性高分子の存在量を、血液接触側表面の最表層の親水性高分子の存在量に対して、1.1倍以上とすることは、上記した親水性高分子の中空糸膜の外表面における存在割合が25～50質量%程度あれば足り、かつ内表面の最表層の親水性高分子の存在割合の1.1倍以上であるのが好ましい。外表面の親水性高分子の存在割合が少なすぎると、中空糸膜の支持層部分への血中タンパクの吸着量が増えるため血液適合性や透過性能の低下が起こる可能性がある。逆に、外表面の親水性高分子の存在割合が多すぎると、透析液に含まれるエンドトキシン（内毒素）が血液側へ浸入する可能性が高まり、発熱等の副作用を引き起こすことに繋がるとか、膜を乾燥させた時に膜外表面に存在する親水性高分子が介在し中空糸膜同士が固着しモジュール組み立て性が悪化する等の課題を引き起こす可能性がある。

【0023】

本発明におけるポリスルホン系樹脂に対する親水性高分子の膜中の構成割合は、中空糸膜に十分な親水性や、高い含水率を付与できる範囲であれば特に限定されず任意に設定することができるが、請求項3に記載のごとく、ポリスルホン系樹脂80～99質量%に対する親水性高分子の質量割合で1～20質量%が好ましく、3～15質量%がより好ましい。1質量%未満では、膜の親水性付与効果が不足する可能性がある。一方、20質量%を超えると、親水性付与効果が飽和し、かつ親水性高分子の膜からの溶出量が増大し、後述の親水性高分子の膜からの溶出量が10ppmを超える可能性がある。

【0024】

前記の本発明に関する好ましい態様について技術的要件に基づいて詳細に説明すると、

10

20

30

40

50

親水性高分子を含有するポリスルホン系中空糸膜において、下記特性を同時に満足することを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜というものになる。

(1) 上記親水性高分子の中空糸膜よりの溶出が10ppm以下である。

(2) 上記ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の最表層の親水性高分子の存在割合が20～40質量%である。

(3) 上記ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の表面近傍層の親水性高分子の存在割合が5～20質量%である。

(4) 上記ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側と反対表面の最表層の親水性高分子の存在割合が25～50質量%であり、かつ内表面の最表層の親水性高分子の存在割合の1.1倍以上である。

【0025】

本発明においては、前記のとおり(1)親水性高分子の中空糸膜よりの溶出量が10ppm以下であるのが好ましい(要件1)。該溶出量が10ppmを超えた場合は、この溶出する親水性高分子による長期透析による副作用や合併症が起こる可能性がある。該特性を満足させる方法は、例えば、疎水性高分子に対する親水性高分子の構成割合を上記の範囲にすることや、中空糸膜の製膜条件を最適化する等により達成できる。

【0026】

本発明においては、前記のとおり(2)ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の最表層の親水性高分子の存在割合が20～40質量%であることが好ましい(要件2)。一応、ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の最表層の親水性高分子の存在割合が5～60質量%というような、例えば10～50質量%のように広範囲に任意に設定できるが、本発明の効果を適正に達成する為の最適な存在量の割合は、ポリスルホン系樹脂60～80質量%および親水性高分子20～40質量%を主成分とするものが好ましい。20質量%未満では、血液と接触する中空糸膜表面の親水性が低く血液適合性が悪化し中空糸膜表面で血液の凝固が発生しやすくなり、該凝固した血栓による中空糸膜の閉塞が発生し中空糸膜の分離性能が低下したり、血液透析に使用した後の残血が増えたりすることがある。中空糸膜内表面の最表層の親水性高分子の存在割合は21質量%以上がより好ましく、22質量%以上がさらに好ましく、23質量%以上がよりさらに好ましい。一方、40質量%を超えた場合は、血液に溶出する親水性高分子が増大し、該溶出した親水性高分子による長期透析による副作用や合併症が起こる可能性がある。中空糸膜内表面の最表層の親水性高分子の存在割合は39質量%以下がより好ましく、38質量%以下がさらに好ましく、37質量%以下がよりさらに好ましい。

【0027】

本発明においては、前記のとおり(3)ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の表面近傍層の親水性高分子の存在割合が5～20質量%であることが好ましい(要件3)。本発明の上記ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の表面近傍層の親水性高分子の存在量はポリスルホン系樹脂60～99質量%および親水性高分子1～40質量%の範囲を主成分とするものが任意に設定できるが、適正な親水性高分子の存在量は5～20質量%であることが好ましい。普通には7～18質量%がより好ましい。上記のとおりポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の最表層の親水性高分子の存在割合は、血液適合性の点より高い方が好ましいが、該存在割合が増加すると血液への親水性高分子の溶出量が増大するという二律背反の現象となる為に、その適正な範囲を考慮して20～40質量%程度に決めることになる。

【0028】

一方、中空糸膜内表面近傍層の親水性高分子の存在割合は、最表層の親水性高分子の存在量である、1～40質量%と比較的広範囲に取り得るが、最表層より多い、例えば最表層30質量%、表面近傍層35質量%とすると、親水性高分子の最表層への拡散移動が活発になり、最表層の親水性高分子の存在量が、所定の設計値より多く蓄積することになり、好ましくない。要するに、最表層における親水性高分子の消耗分だけ拡散移動などにより随時供給するという機構を考えれば、表面近傍層における親水性高分子の存在量は最表

10

20

30

40

50

面層より比較的低い値である、一応 19 質量%以下がより好ましく、18 質量%以下がさらに好ましい。また、中空糸膜内表面近傍の親水性高分子の存在割合が少なすぎると最表層への親水性高分子の供給が行われなため、溶質除去性能や血液適合性の経時安定性が低下する可能性がある。したがって、中空糸膜内表面近傍の親水性高分子の存在割合は、最適値として 6 質量%以上がより好ましく、7 質量%以上がさらに好ましい。この表面近傍の親水性高分子の存在割合は、段落 (0026) に示す、本発明の中空糸膜を構成するポリスルホン系高分子 80~99 質量%と親水性高分子 1~20 質量%からなる平均存在割合より、やや高いということが一般的である。

【0029】

この要件 3 は、上記した二律背反の現象を打破し上記現象の最適化を従来技術で到達できなかった高度なレベルで達成するための要因であり、本発明の新規な特徴の一つである。すなわち、血液適合性を支配する中空糸膜の最表層の親水性高分子の存在割合を血液適合性が発現できる最低のレベルに設定した。ただし、該最表層の存在割合では、初期の血液適合性は満足できるが長期透析をすると該最表層に存在する親水性高分子が少しずつであるが血液に溶出していき、透析の経過とともに段々と血液適合性が低下していくという課題が発生する。この血液適合性の持続性を上記ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側表面の表面近傍層の親水性高分子の存在割合を特定化することで改善したものである。表面近傍層の親水性高分子の存在割合を特定化することにより、透析の進行による血液への最表層の親水性高分子の溶出による最表層の親水性高分子の存在割合の低下による血液適合性が経時的に悪化するという血液適合性の持続性低下を表面近傍層に存在する親水性高分子の最表層への移動により確保するという技術思想により完成したものである。従って、血液接触側表面の表面近傍層の親水性高分子の存在割合が 5 質量%未満では血液適合性の持続性の低下を抑えることが不十分となる可能性がある。一方、20 質量%を超えた場合は、血液に溶出する親水性高分子の量が増大し長期透析による副作用や合併症が起こる可能性がある。従来、この中空糸膜の表面近傍層および表面近傍層における親水性高分子の適正な存在割合およびその構造に基づく材料挙動を解明した例がなく、本件発明者等のまさに新規な知見に基づくものである。

【0030】

本発明において、前記のとおり (4) ポリスルホン系中空糸膜における血液接触側と反対表面の最表層の親水性高分子の存在割合が 25~50 質量%であり、かつ内表面の最表層の親水性高分子の存在割合の 1.1 倍以上であるのが好ましい (要件 4)。外表面の親水性高分子の存在割合が少なすぎると、中空糸膜の支持層部分への血中タンパクの吸着量が増えるため血液適合性や透過性能の低下が起こる可能性がある。一応ポリスルホン系樹脂 90~40 質量%および親水性高分子 10~60 質量%を主成分とする高分子組成のものからなることも有り得るが、実際には外表面の親水性高分子の存在割合は 27 質量%以上がより好ましく、29 質量%以上がさらに好ましい。また乾燥膜の場合プライミング性が悪化することがある。逆に、外表面の親水性高分子の存在割合が多すぎると、透析液に含まれるエンドトキシン (内毒素) が血液側へ浸入する可能性が高まり、発熱等の副作用を引き起こすことに繋がるとか、膜を乾燥させた時に膜外表面に存在する親水性高分子が介在し中空糸膜同士が固着しモジュール組み立て性が悪化する等の課題を引き起こす可能性がある。中空糸膜外表面における親水性高分子の存在割合は 43 質量%以下がより好ましく、40 質量%以下がさらに好ましい。

【0031】

また、要件 4 の一つとして、外表面最表層の親水性高分子の存在割合は、内表面最表層の親水性高分子の存在割合の 1.1 倍以上であることが好ましい。親水性高分子の存在割合は、製膜後の中空糸膜の収縮率に影響を与える。すなわち、親水性高分子の存在割合が高くなるに従い、中空糸膜の収縮率は大きくなる。例えば、内表面最表層の親水性高分子の存在割合が外表面最表層の親水性高分子の存在割合よりも高い場合、内表面側と外表面側の収縮率の違いにより、内表面側にミクロな皺が寄ったり、中空糸膜が破断することがある。内表面側に皺が入ると、例えば、血液透析に使用した場合、血液を流したときに血

中タンパク質等が膜面に堆積しやすくなるため、経時的に透過性能が低下するなどの問題に繋がる可能性がある。このような理由から、外表面側の親水性高分子の存在割合を高くするのが好ましい。さらに、本発明の中空糸膜は、内表面に緻密層を有し、外表面に向かって次第に孔径が拡大する構造を有している。すなわち、内表面側に比較して外表面側の方が空隙率が高いため、より外表面側の収縮率が大きくなる特性を有している。そのあたりの影響も加味すると、外表面最表層の親水性高分子の存在割合は、内表面最表層の親水性高分子の存在割合の1.1倍以上であることが好ましい。より好ましくは、1.2倍以上、さらに好ましくは1.3倍以上である。

前記理由により、外表面最表層の親水性高分子の存在割合は高い方が好ましいが、2.0倍を超えるとポリスルホン系高分子高分子に対する親水性高分子の含量が高くなりすぎ、強度不足や中空糸膜同士の固着、血液透析使用時のエンドトキシンの逆流、親水性高分子溶出などの問題を引き起こす可能性がある。より好ましくは1.9倍以下、さらに好ましくは1.8倍以下、よりさらに好ましくは1.7倍以下である。

【0032】

さらに、請求項8に記載のごとく、親水性高分子を架橋することにより不溶化することが好ましい実施態様である。架橋方法や架橋度合い等の限定無く任意である。例えば、架橋方法としては、 γ 線、電子線、熱、化学的架橋などが挙げられるが、中でも、開始剤などの残留物が残らず、材料浸透性が高い点で、 γ 線や電子線による架橋が好ましい。

【0033】

本発明における不溶化とは、架橋後の膜におけるジメチルホルムアミドに対する溶解性をいう。すなわち、架橋後の膜1.0gを取り、100mlのジメチルホルムアミドに溶解し不溶分の有無を目視観察し判定される。モジュールに液が充填されたモジュールの場合は、まず充填液を抜き、つぎに透析液側流路に純水を500ml/minで5分間流した後、血液側流路に同じように純水を200ml/minで5分間流す。最後に血液側から透析液側に膜を透過するように200ml/minの純水を通液し洗浄処理を終了する。得られたモジュールより中空糸膜を取り出し、フリーズドライしたものを不要成分測定用サンプルとする。乾燥中空糸膜モジュールの場合も、同様の洗浄処理を行い測定用サンプルとする。

【0034】

次に、内表面最表層と中空糸膜内表面近傍層に関する詳細には、その二層の違いを見ると、親水性高分子の濃度差による二層構造であり、中空糸膜は一般に、内表面の緻密層から外表面に向かうに従い孔径が拡大する傾向にあるから、最表層部分と表面近傍部分で密度差のある二層構造となることもある。この各層の厚みおよびその境界線は、中空糸膜の製造条件により任意に変わるものであり、又、その層の構造は性能にも多少なりとも影響する。そうすると、中空糸膜の凝固による製造工程から推測しても、最表層と表面近傍層が、殆ど同時に、しかも両層が隣接して製造されている事情からすれば、一応二層が形成されえちることは認識できても、境界は鮮明に線引きできるようなものではなく、二層にまたがる親水性高分子の存在量の分布曲線をみるなら、連続線でつながるような場合が多く、親水性高分子の存在量の違いに起因する二層に濃度差がありうる。一般には、二層の境界において親水性高分子の存在量の分布曲線に断層ができるために、材料挙動の違う不連続な二つの層ができると仮定することは技術的に無理であろう。親水性高分子の存在量を最表層で20～40質量%、表面近傍層のそれを5～20質量%ということが最適範囲として一応規定しているが、親水性高分子が、表面近傍層から、最表層へと拡散移動するという機構からすれば、例えば最表層が40質量%で表面近傍層が5質量%というような設計では機能上十分に作用しないことも有り得る。要するに二層に存在する単純な親水性高分子の存在量の較差に着目して設計することも重要である。その適正な較差値としては、両者の親水性高分子の存在量に表す質量%で示す数値を算定の根拠にして、例えば最表面と表面近傍層からなる二層間に、1.1倍以上ということ、二層に間の親水性高分子の存在量の質量%の差で換算をして算定すれば、二層の親水性高分子の存在割合（含有量）の単純な差を、1～35質量%程度に、最適には5～25質量%程度の差の違いがあれ

10

20

30

40

50

ば、親水性高分子が表面近傍層から最表層へと拡散移動が円滑にできるものといえる。例えば最表層を32質量%とすると、表面近傍層は、7～27質量%程度の範囲にあることになり、これは1.1～10倍という程度の要件を満たすことになる。

【0035】

なお、上記した親水性高分子の中空糸膜の最表層の存在割合は、後述のごとくESCA法で測定し算出したものであり、中空糸膜の最表層部分（表層からの深さ数Å～数十Å）の存在割合の絶対値を求めたものである。通常は、ESCA法（最表層）では血液接触表面より深さが10nm（100Å）程度までの親水性高分子（PVP）含量を測定可能である。また、表面近傍層の親水性高分子の存在割合は、表面赤外分光法（表面IR）によって測定したもので、数百nmに相当する深度までの範囲に存在する割合の絶対値を評価したものであり、ATR法（表面近傍層）では血液接触表面より深さ1000～1500nm（1～1.5μm）程度までの親水性高分子含有量を測定可能である。両存在割合は、その存在位置を異にしている。勿論、最表層および表面近傍層を表面からどの程度の深さのものまでを認識し、その対象にするかは、中空糸膜の種類、構造およびグレードなどにより決まるものであり、その点を留意して上記の深さの範囲内において任意に決定することができる。

【0036】

内表面および外表面の親水性高分子量の存在割合は、親水性高分子の分子量にも関係することがある。例えば分子量120万程度という高い分子量のポリビニルスルホンを使用した場合より、分子量45万程度の低い分子量のポリビニルピロリドンを使用すると、凝固において、ポリビニルピロリドンの溶解性や溶出量が大きいことや、拡散移動が大きいという理由などにおいて、ポリスルホン系高分子に対する親水性高分子の平均質量割合1～20質量%という存在割合に比較して、最表層部分20～40質量%および表面近傍部分5～20質量%というように、相対的に比較的高い親水性高分子の濃度のものが製造できるという傾向にある。例えばポリスルホン系樹脂80質量%に、分子量90万のPVP15質量%および分子量4.5万程度のPVP5質量%という分子量の異なるものを併用して製造する中空糸膜も、その二層のPVPの存在割合および性能に影響することもあり、この観点から中空糸膜を設計することも本発明の範ちゅうに属する。

【0037】

本発明における上記要件2および3、4を達成する方法としては、例えば、疎水性高分子に対する親水性高分子の構成割合を前記した範囲にしたり、中空糸膜の製膜条件を最適化する等により達成できる。具体的には、中空糸膜内表面側に形成される緻密層において最表層部分と表面近傍部分で密度差のある2層構造とするのが好ましい。すなわち、詳細な理由はわからないが、紡糸原液中のポリスルホン系高分子と親水性高分子の質量割合および内部凝固液濃度と温度を後述するような範囲にすることにより、中空糸膜内表面の最表層部分と表面近傍部分の凝固速度および/または相分離速度に差が生じ、かつポリスルホン系高分子と親水性高分子の溶媒/水への溶解性の違いが要件2および3のような特性を発現するのではないかと考える。また、要件4に対しては乾燥条件の適正化が重要なポイントである。すなわち、湿潤状態の中空糸膜を乾燥する際、水に溶解している親水性高分子は水の移動に伴い、中空膜内部より表面側に移動する。ここで、後述するような乾燥条件を用いることにより、水の移動にある程度の速度を持たせ、かつ中空糸膜全体で移動速度を均一にすることができ、中空糸膜内部の親水性高分子は斑なく速やかに両表面側に移動する。膜面からの水の蒸発は中空糸膜内表面側よりも外表面側からの方がより多くなるので、したがって外表面側に移動する親水性高分子の量が多くなり本願発明の中空糸膜の特徴である要件4を達成できるものと推測する。

【0038】

ドープ中のポリスルホン系高分子に対する親水性高分子の質量比は0.1～0.6が好ましい。ドープ中PVP含量が少なすぎると、膜中PVP存在比を要件2、3、4の範囲にコントロールすることが困難な場合がある。したがって、ドープ中親水性高分子/ポリスルホン系高分子は、0.15以上がより好ましく、0.2以上がさらに好ましく、0.25以

上がよりさらに好ましく、特に0.3以上が好ましい。また、ドープ中PVP含量が多すぎると、膜中PVP量も多くなるため製膜後の洗浄を強化する必要があるためコストアップに繋がる可能性がある。したがって、ドープ中PVP比は、0.57以下がより好ましく、0.55以下がさらに好ましい。

【0039】

内部凝固液としては、15～70質量%のジメチルアセトアミド(DMAc)水溶液が好ましい。内部凝固液濃度が低すぎると、内表面の凝固速度が速くなるため内表面近傍の親水性高分子の存在量のコントロールがしにくくなることがある。したがって、内部凝固液濃度は20質量%以上がより好ましく、25質量%以上がさらに好ましく、30質量%以上がよりさらに好ましい。また内部凝固液濃度が高すぎると、内表面の凝固速度が遅くなり、最表面の親水性高分子の存在量をコントロールしにくくなることがある。したがって、内部凝固液濃度は、60質量%以下がより好ましく、55質量%以下がさらに好ましく、50質量%以下がよりさらに好ましい。さらに、内部凝固液温度を-20～30℃にコントロールするのが好ましい。内部凝固液温度が低すぎると、ノズル吐出直後に最表面が凝固してしまい内表面近傍の親水性高分子の存在量をコントロールしにくくなることがある。内部凝固液温度は、-10℃以上がより好ましく、0℃以上がさらに好ましく、10℃以上がよりさらに好ましい。また、内部凝固液温度が高すぎると、内表面最表層と表面近傍の膜構造(疎密)の差が大きくなりすぎるため、最表面と表面近傍の親水性高分子の存在量をコントロールしにくくなることがある。内部凝固液温度は25℃以下がより好ましく、20℃以下がさらに好ましい。また、内部凝固液温度を前記範囲に設定することにより、内部凝固液をノズルより吐出した際、溶け込んでいた溶存気体が気泡となって発生するのを抑制できる。すなわち、内部凝固液中の溶存気体の気泡化を抑制することにより、ノズル直下での糸切れや、ノブの発生を抑えるという副次効果も有する。内部凝固液温度を前記範囲にコントロールする手段としては、内部凝固液タンクからノズルまでの配管に熱交換器を設けるのが好ましい。

【0040】

湿潤中空糸膜の乾燥方法の具体例としては、湿潤状態の中空糸膜束をマイクロ波乾燥機に入れ、20kPa以下の減圧下で出力0.1～20kWのマイクロ波を照射して乾燥するのが好ましい実施態様である。乾燥時間短縮を考慮するとマイクロ波の出力は高いほうが好ましいが、例えば親水性高分子を含有する中空糸膜では過乾燥や過加熱による親水性高分子の劣化・分解が起こったり、使用時の濡れ性低下が起こるなどの問題があるため、出力はあまり上げ過ぎないのが好ましい。したがって、マイクロ波の出力は18kW以下がより好ましく、16kW以下がさらに好ましく、14kW以下がよりさらに好ましい。また0.1kW未満の出力でも中空糸膜束を乾燥することは可能であるが、乾燥時間が伸びることによる処理量低下の問題が起こる可能性がある。マイクロ波の出力は0.15kW以上がより好ましく、0.2kW以上がさらに好ましい。前記出力に組み合わせる減圧度としては、乾燥前の中空糸膜束の含水率にもよるが、15kPa以下がより好ましく、10kPa以下がさらに好ましい。減圧度は低い方が、乾燥速度が速まるため好ましいが、系の密閉度を上げるためのコストアップを考慮すると0.1kPaを下限とするのが好ましい。より好ましくは0.2kPa以上、さらに好ましくは0.3kPa以上である。マイクロ波出力および減圧度の組合せの最適値は、中空糸膜束の含水率および中空糸膜束の処理本数により異なるので、実験により適宜設定値を求めるのが好ましい。

例えば、中空糸膜束1本当たり50gの水分を有する中空糸膜束を20本乾燥する場合、総水分含量は50g×20本=1,000gとなり、この時のマイクロ波の出力は1.5kW、減圧度は5kPaが適当である。

マイクロ波の照射周波数は、中空糸膜束への照射斑の抑制や、細孔内の水を細孔より押出す効果などを考慮すると1,000～5,000MHzが好ましい。より好ましくは1,500～4,500MHz、さらに好ましくは2,000～4,000MHzである。

該マイクロ波照射による乾燥は中空糸膜束を均一に加熱し乾燥することが重要である。上記したマイクロ波乾燥においては、マイクロ波の発生時に付随発生する反射波による不均

一加熱が発生するので、該反射波による不均一加熱を低減する手段を取る事が重要である。該方策は限定されず任意であるが、例えば、特開 2000-340356 号公報において開示されているオープン中に反射板を設けて反射波を反射させ加熱の均一化を行う方法が好ましい実施態様の一つである。

上記組合せにより、中空糸膜は 5 時間以内で乾燥することが好ましい。乾燥時間が長すぎると、中空糸膜中の水の移動速度が遅く親水性高分子が水に乗りにくくなり、かつ移動斑が生じやすくなるため、各部の親水性高分子の存在量をコントロールできなくなる可能性がある。したがって、中空糸膜の乾燥時間は 4 時間以内がより好ましく、3 時間以内がさらに好ましい。また、乾燥時間は短い方が親水性高分子の移動が少なく好ましいが、発熱による親水性高分子の劣化・分解の抑制、乾燥斑の低減の観点よりマイクロ波周波数、出力、減圧度の組合わせを選択すると 5 分以上の乾燥時間をとることが好ましく、10 分以上がより好ましく、15 分以上がさらに好ましい。

また、乾燥時の中空糸膜束の最高到達温度は 80℃以下が好ましい。温度が上がりすぎると、親水性高分子の劣化・分解を招くおそれがあるため、乾燥時の中空糸膜の温度は 75℃以下がより好ましく、70℃以下がさらに好ましい。しかし、温度が低すぎると乾燥時間が長くなるため、先述したように中空糸膜各部の親水性高分子量をコントロールできなくなる可能性がある。したがって、乾燥時の温度は 20℃以上が好ましく、30℃以上がより好ましく、40℃以上がさらに好ましい。

さらに、中空糸膜は絶乾しないのが好ましい。絶乾してしまうと、使用時の再湿潤化において濡れ性が低下したり、親水性高分子が吸水しにくくなるため中空糸膜から溶出しやすくなる可能性がある。乾燥後の中空糸膜の含水率は 1 重量%以上が好ましく、1.5 重量%以上がより好ましい。中空糸膜の含水率が高すぎると、保存時菌が増殖しやすくなったり、中空糸膜の自重により糸潰れが発生したりする可能性があるため、中空糸膜の含水率は 5 重量%以下が好ましく、より好ましくは 4 重量%以下、さらに好ましくは 3 重量%以下である。

【0041】

また、本発明においては、請求項 7 に記載のごとく、中空糸膜外表面の開孔率が 8%以上 25%未満であることや、中空糸膜外表面における開孔部の平均孔面積が $0.3 \sim 1.0 \mu\text{m}^2$ であることが前記した特性を付与するために有効であり、好ましい実施態様である。開孔率は 8%以上 20%未満が、平均孔面積は $0.4 \sim 0.9 \mu\text{m}^2$ がより好ましい。開孔率が 8%未満や平均孔面積は $0.3 \mu\text{m}^2$ の場合には、透水率が低下する可能性がある。また、膜を乾燥させた時に膜外表面に存在する親水性高分子が介在し中空糸膜同士が固着し、モジュール組み立て性が悪化する等の課題を引き起こす可能性がある。逆に開孔率が 25%を超えたり、平均孔面積が $1.0 \mu\text{m}^2$ を超える場合には、バースト圧が低下することがある。

【0042】

中空糸膜の外表面における親水性高分子の存在割合を上記した範囲にする方法および中空糸膜外表面の開孔率を上記範囲にする方法として、先述した紡糸原液中のポリスルホン系高分子に対する親水性高分子の質量割合の調整や、中空糸膜の乾燥条件の最適化のほかに、製膜された中空糸膜の洗浄において洗浄条件を適正化することも有効な方法である。製膜条件としては、ノズル出口のエアギャップ部の温湿度調整、延伸条件、外部凝固浴の温度・組成等の最適化が、また、洗浄方法としては、温水洗浄、アルコール洗浄および遠心洗浄等が有効である。該方法の中で、製膜条件としては、エアギャップ部の湿度および外部凝固液中の溶媒と非溶媒との組成比の最適化が、洗浄方法としてはアルコール洗浄が特に有効である。

【0043】

エアギャップ部は外気を遮断するための部材で囲むのが好ましく、エアギャップ内部の湿度は、紡糸原液組成とノズル温度、エアギャップ長、外部凝固浴の温度・組成により調整するのが好ましい。例えば、ポリエーテルスルホン／ポリビニルピロリドン／ジメチルアセトアミド／RO水 = 10～25／0.5～12.5／52.5～89.5／0～10

． 0 からなる紡糸原液を 30 ～ 60℃ のノズルから吐出し、100 ～ 1000 mm のエアギャップを通過し、濃度 0 ～ 70 質量 %、温度 50 ～ 80℃ の外部凝固浴に導く場合、エアギャップ部の絶対湿度は 0.01 ～ 0.3 kg / kg 乾燥空気となる。エアギャップ部の湿度をこのような範囲に調整することで、外表面開孔率および外表面平均孔面積、外表面親水性高分子含有率を適正な範囲にコントロールすることが可能となる。

【0044】

外部凝固液は 0 ～ 50 質量 % の DMAc 水溶液を使用するのが好ましい。外部凝固液濃度が高すぎる場合は、外表面開孔率および外表面平均孔面積が大きくなりすぎ、透析使用時エンドトキシンの血液側への逆流の増大を起こす可能性がある。したがって、外部凝固液濃度は、より好ましくは 40 質量 % 以下、さらに好ましくは 30 質量 % 以下、よりさらに好ましくは 25 質量 % 以下である。また、外部凝固液濃度が低すぎる場合には、紡糸原液から持ち込まれる溶媒を希釈するために大量の水を使用する必要がある、また廃液処理のためのコストが増大する。そのため、外部凝固液濃度の下限はより好ましくは 5 質量 % 以上である。

【0045】

本発明の中空糸膜の製造において、完全に中空糸膜構造が固定される以前に実質的に延伸をかけないことが好ましい。実質的に延伸を掛けないとは、ノズルから吐出された紡糸原液に弛みや過度の緊張が生じないように紡糸工程中のローラー速度をコントロールすることを意味する。吐出線速度 / 凝固浴第一ローラー速度比（ドラフト比）は 0.7 ～ 1.8 が好ましい範囲である。前記比が 0.7 未満では、走行する中空糸膜に弛みが生じることがあり生産性の低下に繋がり、1.8 を超える場合には中空糸膜の緻密層が裂けるなど膜構造が破壊されることがある。より好ましくは 0.85 ～ 1.7、さらに好ましくは 0.9 ～ 1.6、特に好ましくは 1.0 ～ 1.5 である。ドラフト比をこの範囲に調整することにより細孔の変形や破壊を防ぐことができ、膜孔への血中タンパクの目詰まりを防ぎ経時的な性能安定性やシャープな分画特性を発現することが可能となる。

【0046】

水洗浴を通過した中空糸膜は、湿潤状態のまま繻に巻き取り、3,000 ～ 20,000 本の束にする。ついで、得られた中空糸膜束を洗浄し、過剰の溶媒、親水性高分子を除去する。中空糸膜束の洗浄方法として、本発明では、70 ～ 130℃ の熱水、または室温 ～ 50℃、10 ～ 40 vol % のエタノールまたはイソプロパノール水溶液に中空糸膜束を浸漬して処理するのが好ましい。

(1) 熱水洗浄の場合は、中空糸膜束を過剰の RO 水に浸漬し 70 ～ 90℃ で 15 ～ 60 分処理した後、中空糸膜束を取り出し遠心脱水を行う。この操作を RO 水を更新しながら 3、4 回繰り返して洗浄処理を行う。

(2) 加圧容器内の過剰の RO 水に浸漬した中空糸膜束を 121℃ で 2 時間程度処理する方法をとることもできる。

(3) エタノールまたはイソプロパノール水溶液を使用する場合も、(1) と同様の操作を繰り返すのが好ましい。

(4) 遠心洗浄器に中空糸膜束を放射状に配列し、回転中心から 40℃ ～ 90℃ の洗浄水をシャワー状に吹きつけながら 30 分 ～ 5 時間遠心洗浄することも好ましい洗浄方法である。

前記洗浄方法を 2 つ以上組み合わせて行ってもよい。いずれの方法においても、処理温度が低すぎる場合には、洗浄回数を増やす等が必要になりコストアップに繋がることがある。また、処理温度が高すぎると親水性高分子の分解が加速し、逆に洗浄効率が低下することがある。上記洗浄を行うことにより、外表面親水性高分子の存在率の適正化を行い、固着抑制や溶出物の量を減ずることが可能となる。

【0047】

本発明においては、上記した要件 1 ～ 4 を同時に満たすことが重要である。該要件の同時達成により前記した特性の全てを満足することができるようになる。

【0048】

10

20

30

40

本発明の中空糸膜束は、前記したごとく特性を有しているので請求項9に記載のごとく血液浄化器用に用いるのが好ましい実施態様である。

【0049】

上記した血液浄化器用として用いる場合は、バースト圧が0.5MPa以上の中空糸膜よりなる血液浄化器であり、該血液浄化器の透水率が $150\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以上であることが好ましい。

【0050】

本発明におけるバースト圧とは、中空糸をモジュールにしてからの中空糸膜の耐圧性能の指標で、中空糸内側を空気で加圧し、加圧圧力を徐々に上げたときの、中空糸が内部圧に耐えられずに破裂（バースト）する圧力である。バースト圧は高いほど使用時の中空糸膜の切断やピンホールの発生に繋がる潜在欠陥が少ないため、0.5MPa以上が好ましく、0.7MPa以上がさらに好ましく、1.0MPa以上が特に好ましい。バースト圧が0.5MPa未満では後述するような血液リークに繋がる潜在的な欠陥を検知することができなくなる可能性がある。また、バースト圧は高いほど好ましいが、バースト圧を高めることに主眼を置き、膜厚を上げたり、空隙率を下げすぎると所望の膜性能を得ることができなくなることがある。したがって、血液透析膜として仕上げる場合には、バースト圧は2.0MPa未満が好ましい。より好ましくは、1.7MPa未満、さらに好ましくは1.5MPa未満、特に好ましくは1.3MPa未満である。

【0051】

また、透水率が $150\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 未満では溶質透過性が低下することがある。溶質透過性を上げるためには細孔径を大きくしたり、細孔数を増やしたりするが、そうすると膜強度が低下したり欠陥ができるといった問題が生じやすくなる。しかし本発明の中空糸膜では、外表面の孔径を最適化することにより支持層部分の空隙率を最適化し、溶質透過抵抗の低減と膜強度の向上をバランスさせたものである。より好ましい透水率の範囲は $200\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以上、さらに好ましくは $300\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以上、よりさらに好ましくは $400\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以上、特に好ましくは $500\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以上である。また、透水率が高すぎる場合、血液透析時の除水コントロールがしにくくなるため、 $2000\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以下が好ましい。より好ましくは $1800\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以下、さらに好ましくは $1500\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以下、よりさらに好ましくは $1300\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以下、特に好ましくは $1000\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以下である。

【0052】

通常、血液浄化に用いるモジュールは、製品となる最終段階で、中空糸やモジュールの欠陥を確認するため、中空糸内部あるいは外部をエアによって加圧するリークテストを行う。加圧エアによってリークが検出されたときには、モジュールは不良品として、廃棄あるいは、欠陥を修復する作業がなされる。このリークテストのエア圧力は血液透析器の保証耐圧（通常 500 mmHg ）の数倍であることが多い。しかしながら、特に高い透水性を持つ中空糸型血液浄化膜の場合、通常の加圧リークテストで検出できない中空糸の微小な傷、つぶれ、裂け目などが、リークテスト後の製造工程（主に滅菌や梱包）、輸送工程、あるいは臨床現場での取り扱い（開梱や、プライミングなど）時に、中空糸の切断やピンホールの発生につながり、ひいては治療時に血液がリークするトラブルの元になるので改善が必要である。該トラブルはバースト圧を前記特性にすることで回避ができる。

また中空糸膜の偏肉度が、上記した潜在的な欠陥の発生抑制に対して有効である。

【0053】

また、中空糸膜モジュール中の100本の中空糸膜断面を観察した際の膜厚の偏りのであり、最大値と最小値の比で示す偏肉度が小さいことが好ましい実施態様である。100本の中空糸の偏肉度は0.6以上であるのが好ましい。100本の中空糸に1本でも偏肉度0.6未満の中空糸が含まれると、その中空糸が臨床使用時のリーク原因となる潜在欠点

10

20

30

40

50

が発生し易くなることがあるので、本発明の偏肉度は平均値でなく、100本の最小値を表す。偏肉度は高いほうが、膜の均一性が増し、潜在欠陥の発生が抑えられバースト圧が向上するので、さらに好ましくは0.7以上である。0.6未満では、潜在欠陥が発生しやすく、前記バースト圧が低くなり、血液リークの原因に繋がる可能性がある。

【0054】

該偏肉度を0.6以上にするためには、例えば、製膜溶液の吐出口であるノズルのスリット幅を厳密に均一にすることが好ましい。中空糸膜の紡糸ノズルは、一般的に、紡糸原液を吐出する環状部と、その内側に中空形成剤となる芯液吐出孔を有するチューブインオリフィアル型ノズルが用いられるが、スリット幅とは、前記紡糸原液を吐出する環状部の幅をさす。このスリット幅のばらつきを小さくすることで、紡糸された中空糸膜の偏肉を減らすことができる。具体的にはスリット幅の最大値と最小値の比が1.00以上1.11以下とし、最大値と最小値の差を10 μ m以下とすることが好ましく、5 μ m以下とすることがより好ましい。また、ノズル温度を最適化する、製膜時の内液の吐出斑を低減する、延伸倍率を最適化する等の方法も有効である。

【0055】

さらに、バースト圧を高くする方策として、中空糸膜表面の傷や異物および気泡の混入を少なくし潜在的な欠陥を低減するのも有効な方法である。傷発生を低減させる方法としては、中空糸膜の製造工程のローラーやガイドの材質や表面粗度を最適化する、モジュールの組み立て時に中空糸膜束をモジュール容器に挿入する時に容器と中空糸膜との接触あるいは中空糸膜同士のこすれが少なくなるような工夫をする等が有効である。本発明では、使用するローラーは中空糸膜がスリップして中空糸膜表面に傷が付くのを防止するため、表面が鏡面加工されたものを使用するのが好ましい。また、ガイドは中空糸膜との接触抵抗をできるだけ避ける意味で、表面が梨地加工されたものやローレット加工されたものを使用するのが好ましい。中空糸膜束をモジュール容器に挿入する際には、中空糸膜束を直接モジュール容器に挿入するのではなく、中空糸膜との接触面が例えばエンボス加工されたフィルムを中空糸膜束に巻いたものをモジュール容器に挿入し、挿入した後、フィルムのみモジュール容器から抜き取る方法を用いるのが好ましい。

【0056】

中空糸膜への異物の混入を抑える方法としては、異物の少ない原料を用いる、製膜用の紡糸原液をろ過し異物を低減する方法等が有効である。本発明では、中空糸膜の膜厚よりも小さな孔径のフィルターを用いて紡糸原液をろ過するのが好ましく、具体的には均一溶解した紡糸原液を溶解タンクからノズルまで導く間に設けられた孔径10~50 μ mの焼結フィルターを通過させる。ろ過処理は少なくとも1回行えば良いが、ろ過処理を何段階かにわけて行う場合は後段になるに従いフィルターの孔径を小さくしていくのがろ過効率およびフィルター寿命を延ばす意味で好ましい。フィルターの孔径は10~45 μ mがより好ましく、10~40 μ mがさらに好ましい。フィルター孔径が小さすぎると背圧が上昇し、定量性が落ちることがある。

【0057】

また、気泡混入を抑える方法としては、製膜用のポリマー溶液の脱泡を行うのが有効である。紡糸原液の粘度にもよるが、静置脱泡や減圧脱泡を用いることができる。段落0017に記載の紡糸原液を用いる場合には、溶解タンク内を-100~-760mmHgに減圧した後タンク内を密閉し5分~30分間静置する。この操作を数回繰り返し脱泡処理を行う。減圧度が低すぎる場合には、脱泡の回数を増やす必要があるため処理に長時間を要することがある。また減圧度が高すぎると、系の密閉度を上げるためのコストが高くなることがある。トータルの処理時間は5分~5時間とするのが好ましい。処理時間が長すぎると、減圧の効果により親水性高分子が劣化・分解することがある。処理時間が短すぎると脱泡の効果が不十分になることがある。

【実施例】

【0058】

以下、本発明の有効性を実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるもので

はない。なお、以下の実施例における物性の評価方法は以下の通りである。

【0059】

1、透水率の測定

透析器の血液出口部回路（圧力測定点よりも出口側）を鉗子により流れを止め全濾過とする。37℃に保温した純水を加圧タンクに入れ、レギュレーターにより圧力を制御しながら、37℃恒温槽で保温した透析器へ純水を送り、透析液側から流出した濾液量をメスシリンダーで測定する。膜間圧力差(TMP)は

$$TMP = (P_i + P_o) / 2$$

とする。ここで P_i は透析器入り口側圧力、 P_o は透析器出口側圧力である。TMPを4点変化させ濾過流量を測定し、それらの関係の傾きから透水性 (mL/hr/mmHg) を算出する。このときTMPと濾過流量の相関係数は0.999以上でなくてはならない。また回路による圧力損失誤差を少なくするために、TMPは100mmHg以下の範囲で測定する。中空糸膜の透水性は膜面積と透析器の透水性から算出する。

$$UFR(H) = UFR(D) / A$$

ここでUFR(H)は中空糸膜の透水性 ($\text{mL/m}^2/\text{hr/mmHg}$)、UFR(D)は透析器の透水性 (mL/hr/mmHg)、Aは透析器の膜面積 (m^2) である。

【0060】

2、膜面積の計算

透析器の膜面積は中空糸の内径基準として求める。

$$A = n \times \pi \times d \times L$$

ここで、nは透析器内の中空糸本数、 π は円周率、dは中空糸の内径 (m)、Lは透析器内の中空糸の有効長 (m) である。

【0061】

3、バースト圧

約10000本の中空糸膜よりなるモジュールの透析液側を水で満たし栓をする。血液側から室温で乾燥空気または窒素を送り込み1分間に0.5MPaの割合で加圧していく。圧力を上昇させ、中空糸膜が加圧空気によって破裂（バースト）し、透析液側に満たした液に気泡が発生した時の空気圧をバースト圧とする。

【0062】

4、偏肉度

中空糸100本の断面を200倍の投影機で観察する。一視野中最も膜厚差がある一本の糸断面について、最も厚い部分と最も薄い部分の厚さを測定する。

偏肉度 = 最薄部 / 最厚部

偏肉度 = 1 で膜厚が完璧に均一となる。

【0063】

5、親水性高分子の溶出量

親水性高分子としてポリビニルピロリドンを用いた場合の測定法を例示する。

<乾燥中空糸膜モジュール>

モジュールの透析液側流路に生理食塩水を500mL/minで5分間通液し、ついで血液側流路に200mL/minで通液した。その後血液側から透析液側に200mL/minでろ過をかけながら3分間通液した。

<湿潤中空糸膜モジュール>

モジュール充填液を抜き出した後、乾燥中空糸膜モジュールと同じ処理操作を行った。上記プライミング処理を行った中空糸膜モジュールを用いて、透析型人工腎臓装置製造基準に定められた方法で抽出し、該抽出液中のポリビニルピロリドンを比色法で定量した。

すなわち、中空糸膜1gに純粋100mlを加え、70℃で1時間抽出する。得られた抽出液2.5ml、0.2モルクエン酸水溶液1.25ml、0.006規定のヨウ素水溶液0.5mlをよく混合し、室温で10分間放置した、後に470nmでの吸光度を測定した。定量は標品のポリビニルピロリドンを用いて上記方法に従い測定する事により求めた検量線にて行った。

10

20

30

40

50

【0064】

6、親水性高分子の内外表面の最表層における存在割合

親水性高分子の存在割合は、X線光電子分光法（ESCA法）で求めた。親水性高分子としてポリビニルピロリドン（PVP）を用いた場合の測定法を例示する。

中空糸膜1本を試料台にはりつけてESCAでの測定を行った。測定条件は次に示す通りである。

測定装置：アルバック・ファイ ESCA 5800

励起X線：Mg K α 線

X線出力：14 kV, 25 mA

光電子脱出角度：45°

分析径：400 μ m ϕ

パスエネルギー：29.35 eV

分解能：0.125 eV / step

真空度：約10⁻⁸ Pa以下

窒素の測定値（N）と硫黄の測定値（S）から、次の式により表面でのPVP含有比率を算出した。

<PVP添加PES膜の場合>

PVP含有比率（H_{pvp}）[%]

$$= 100 \times (N \times 111) / (N \times 111 + S \times 232)$$

<PVP添加PSf膜の場合>

PVP含有比率（H_{pvp}）[%]

$$= 100 \times (N \times 111) / (N \times 111 + S \times 442)$$

【0065】

7、中空糸膜全体での親水性高分子含有率の測定方法

親水性高分子としてPVPを用いた場合の測定法を例示する。サンプルを、真空乾燥器を用いて、80℃で48時間乾燥させ、その10mgをCHNコーダー（ヤナコ分析工業社製、MT-6型）で分析し、窒素含有量からPVPの質量割合を下記式で計算し求めた。

$$\text{PVPの質量割合（質量％）} = \text{窒素含有量（質量％）} \times 111 / 14$$

【0066】

8、中空糸膜の血液接触面の表面近傍層での親水性高分子の存在割合

親水性高分子としてPVPを用いた場合の測定法を例示する。測定は赤外線吸収法分析で行った。上記した親水性高分子の内、外表面の最表層における存在割合と同様の方法で準備した測定サンプルを使用し、表面近傍の測定はATR法、膜全体の測定は透過法で行った。ATR法は、内部反射エレメントとしてダイヤモンド45°を使用した方法により赤外吸収スペクトルを測定した。測定にはSPECTRA TECH社製IR μ s / SIRMを使用した。赤外吸収スペクトルにおける1675 cm⁻¹付近のPVPのC=Oに由来するピークの吸収強度A_pと1580 cm⁻¹付近のポリスルホン系高分子に由来するピークの吸収強度A_sの比A_p/A_sを求めた。ATR法においては吸収強度が測定波数に依存しているため、補正值としてポリスルホン系高分子のピーク位置 ν_s およびPVPのピーク位置 ν_p （波数）の比 ν_p / ν_s を実測値にかけた。次の式で血液接触面の近傍層のPVPの存在割合を算出した。

表面近傍層での親水性高分子の存在割合（質量％）= C_{av} × A_p / A_s × ν_p / ν_s
ただし、C_{av}は前記中空糸膜全体での親水性高分子含有率の測定方法で求めたPVP質量割合である。

【0067】

9、中空糸膜外表面の開孔率

中空糸膜外表面を10,000倍の電子顕微鏡で観察し写真（SEM写真）を撮影する。その画像を画像解析処理ソフトで処理して中空糸膜外表面の開孔率を求めた。画像解析処理ソフトは、例えばImage PRO Plus (Media

10

20

30

40

50

Cybernetics, Inc.)を使用して測定する。取り込んだ画像を孔部と閉塞部が識別されるように強調・フィルタ操作を実施する。その後、孔部をカウントし、孔内部に下層のポリマー鎖が見て取れる場合には孔を結合して一孔とみなしてカウントする。測定範囲の面積(A)、および測定範囲内の孔の面積の累計(B)を求めて開孔率($\%$) $=B/A \times 100$ で求めた。これを10視野実施してその平均を求めた。初期操作としてスケール設定を実施するものとし、また、カウント時には測定範囲境界上の孔は除外しないものとする。

【0068】

10、中空糸膜外表面の開孔部の平均孔面積

前項と同様にカウントし、各孔の面積を求めた。また、カウント時には測定範囲境界上の孔は除外した。これを10視野実施してすべての孔面積の平均を求めた。

【0069】

11、中空糸膜の偏肉度

中空糸100本の断面を200倍の投影機で観察する。一視野中最も膜厚差がある一本の糸断面について、最も厚い部分と最も薄い部分の厚さを測定した。

偏肉度 = 最薄部 / 最厚部

偏肉度 = 1 で膜厚が完璧に均一となる。

【0070】

12、血液リークテスト

クエン酸を添加し、凝固を抑制した37℃の牛血液を、血液浄化器に200mL/minで送液し、20mL/minの割合で血液をろ過する。このとき、ろ液は血液に戻し、循環系とする。60分間後に血液浄化器のろ液を採取し、赤血球のリークに起因する赤色を目視で観察する。この血液リーク試験を各実施例、比較例ともに30本の血液浄化器を用い、血液リークしたモジュール数を調べる。

【0071】

13、中空糸膜の固着性

中空糸約10,000本を束ね、30mmφ～35mmφのモジュールケースに装てんし、2液系ポリウレタン樹脂にて封止してモジュールを作成した。各水準5本リークテストを実施し、ウレタン樹脂封止不良となったモジュールの本数をカウントした。

【0072】

14、中空糸膜の残血性

膜面積1.5m²のモジュールの透析液側を生理食塩水で満たし、健康人から採取したヘパリン加血200mlを血液バッグに詰め、血液バッグとモジュールをチューブで連結し、37℃で血液流速100ml/min、1時間循環する。循環開始前と循環60分との血液をサンプリングし、白血球数、血小板数を測定する。測定した値はヘマトクリットの値で補正する。

補正值 = 測定値(60分) × ヘマトクリット(0分) / ヘマトクリット(60分)

補正值から白血球と血小板の変化率を算出する。

変化率 = 補正值(60分) / 循環開始前値 × 100

60分循環終了後、生理食塩水で返血し、残血している糸の本数を数えた。

【0073】

(実施例1)

ポリエテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクセル4800P)17.6質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドンK-90)4.8質量%、ジメチルアセトアミド(DMAc)74.6質量%、RO水3質量%を50℃で均一に溶解し、ついで真空ポンプを用いて系内を-500mmHgまで減圧した後、溶媒等が蒸発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し15分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。製膜溶液を30μm、15μmの2段の焼結フィルターに順に通した後、65℃に加温したチューブインオリフィスノズルの外側スリットより吐出すると同時に、内部凝固液として予め-700mmHgで60分間脱気処理した15℃の45質量%DMAc水溶液を内液吐出孔より吐出し、紡糸管により外気と遮断された450mmの

10

20

30

40

50

乾式部を通過後、60℃のDMAc20質量%水溶液中で凝固させ、湿潤状態のまま繰に巻き上げた。このとき中空糸膜の繰への巻き上げ速度は75m/minであった。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均60μmであり、最大61μm最小59μm、スリット幅の最大値、最小値の比は1.03、製膜溶液のドラフト比は1.06であった。該中空糸膜約10,000本の束の周りに中空糸束側表面がエンボス加工されたポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後27cmの長さで切断しバンドルとした。このバンドルを80℃熱水中で30分間×4回洗浄した。得られた湿潤バンドルを600rpm×5min間遠心脱液し、乾燥装置内の回転テーブルに12本×2段に中空糸膜束をセットし、オープン中に反射板を設置し均一加熱ができるような構造を有したマイクロ波発生装置により初期1.5kWのマイクロ波を照射するとともに真空ポンプにより前記乾燥装置内を7kPaに減圧し28分間乾燥処理を行った。続いてマイクロ波出力0.5kW、減圧度7kPaにて12分間乾燥処理を行った。さらにマイクロ波出力を0.2kWに落として同様に8分間乾燥処理を行い終了した。また、同時に遠赤外線照射を併用した。この時の中空糸膜束表面の最高到達温度は65℃で、乾燥後の中空糸膜の水分率は平均2質量%であった。得られた中空糸膜の内径は199.1μm、膜厚は28.5μmであった。紡糸工程中、中空糸膜が接触するローラーは表面が鏡面加工されたもの、ガイドはすべて表面が梨地加工されたものを使用した。

【0074】

このようにして得られた中空糸膜を用いて血液浄化器を組み立て、リークテストを行った結果、中空糸同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。

【0075】

該血液浄化器内にRO水を充填し25kGyの吸収線量でγ線を照射し架橋処理を行った。γ線照射後の血液浄化器より中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は4ppmであり問題ないレベルであった。また、血液浄化器より取り出した中空糸膜の外表面を顕微鏡にて観察したところ傷等の欠陥は観察されなかった。

【0076】

また、クエン酸加新鮮牛血を血液流量200mL/min、ろ過速度10mL/minで血液浄化器に流したが、血球リークはみられなかった。中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。その他の分析結果を表1に示した。

【0077】

10

20

30

【表 1】

	実施 例 1	実施 例 2	実施 例 3	実施 例 4	比較 例 1	比較 例 2	比較 例 3	比較 例 4	比較 例 5
透水率 (ml/m ² /hr/mmHg)	589	383	622	416	565	337	367	—	1210
バースト圧 (MPa)	0.6	0.7	1.1	0.9	0.6	0.6	0.6	—	0.7
偏肉度 (比)	0.75	0.90	0.83	0.87	0.76	0.73	0.71	—	0.88
血液リーク (本)	0	0	0	0	0	0	0	—	0
PVP溶出量 (ppm)	4	7	8	4	6	21	11	14	—
内表面最表層 PVPの存在割合 [A] (質量%)	25	22	35	30	18	45	39	28	—
内表面の表面近傍層 PVPの存在割合 (質量%)	11	12	17	18	4	26	21	9	—
外表面の最表層 PVPの存在割合 [B] (質量%)	36	27	39	40	19	41	23	57	—
[B] / [A]	1.44	1.23	1.11	1.33	1.06	0.91	0.59	2.04	—
膜中 PVP/PSf	4.3	3.9	7.6	3.9	2.5	13.2	8.8	10.5	—
外表面平均孔面積 (μm ²)	0.6	0.5	0.8	0.6	0.4	0.3	0.4	0.2	0.1
外表面開孔率 (%)	18	19	13	19	20	11	12	5	9
含水率 (質量%)	2.0	2.8	1.7	1.7	3.4	4.5	2.6	1.9	0.5
ドーブ中 PVP/PSf	0.27	0.28	0.49	0.28	0.27	0.68	0.68	0.30	—
固着数 (本)	0	0	0	0	0	17	0	30	0
エンドトキシン透過	ND	ND	ND	ND	ND	有	ND	—	ND
不溶成分	有	有	有	有	有	有	有	無	無
残血性	○	○	○	○	×	○	○	—	×
プライミング性	○	○	○	○	○	○	×	—	×

【0078】

(比較例 1)

紡糸原液をポリビニルピロリドン (BASF社製コリドン K-90) 2.4 質量%、ジメチルアセトアミド (DMAc) 77 質量%に変更し、乾式部長さを 700 mm に変更した以外は実施例 1 と同様にして湿潤中空糸膜を得た。得られた中空糸膜は実施例 1 と同様にして洗浄処理を行い、60℃の温風乾燥器中で乾燥処理を行った。得られた中空糸膜の含水率は 3.4 質量%、内径は 199.5 μm、膜厚は 29.8 μm であった。得られた中空糸膜束および血液浄化器の特性を表 1 に示す。比較例 1 の中空糸膜は残血性が悪かったが、これは内表面の表面近傍の PVP の存在割合が低いために推測する。

【0079】

(比較例 2)

実施例 1 において、PVP (BASF社製コリドン K-90) の仕込み量を 12.0 質量%、ジメチルアセトアミドを 67.4 質量%とした以外は実施例 1 と同様にして紡糸原液を得た。また、中空形成剤の温度コントロールを行わなかったことと、洗浄処理を行わなかったこと、中空糸膜束の乾燥処理を比較例 1 と同様にした以外は、実施例 1 と同様にして中空糸膜束および血液浄化器を得た。得られた中空糸膜束および血液浄化器の特性を

表1に示す。本比較例で得られた中空糸膜は、内表面の最表層のPVP存在割合が高くPVPの溶出量が高かった。また、中空糸膜外表面の親水性高分子含量が多いためエンドトキシンの血液側への透過がみられた。

【0080】

(比較例3)

比較例2において、熱水洗浄回数を6hrに変更する以外は、比較例2と同様にして中空糸膜束および血液浄化器を得た。得られた中空糸膜束および血液浄化器の特性を表1に示す。本比較例で得られた中空糸膜束は、外表面の最表層のPVPの存在割合が低く、外表面の親水性が低いためブライミング性が劣っていた。

【0081】

(実施例2)

ポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクセル4800P)18.8質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドンK-90)5.2質量%、ジメチルアセトアミド(DMAc)71.0質量%、水5質量%を50℃で溶解し、ついで真空ポンプを用いて系内を-700mmHgまで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し10分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。得られた製膜溶液を15μm、15μmの2段のフィルターに通した後、70℃に加温したチューブインオリフィスノズルの外側スリットより吐出すると同時に、内部凝固液として予め-700mmHgで2時間脱気処理した10℃の55質量%DMAc水溶液を内液吐出孔より吐出し、紡糸管により外気と遮断された330mmのエアギャップ部を通過後、60℃の水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均45μmであり、最大45.5、最小44.5μm、スリット幅の最大値、最小値の比は1.02、ドラフト比は1.06、乾式部の絶対湿度は0.12kg/kg乾燥空気であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜は85℃の水洗槽を45秒間通過させ溶媒と過剰の親水性高分子を除去した後巻き上げた。このときの中空糸膜の繰への巻き上げ速度は65m/minであった。該中空糸膜約10,000本の束の周りに実施例1と同様のポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、30℃の40vol%イソプロパノール水溶液で30分×2回浸漬洗浄し、水に置換した。このフィルムで包装された湿潤状態の中空糸膜束を600rpm×5min間遠心脱液を行い、乾燥装置内の回転テーブルに48本×2段にセットし、初期7kWのマイクロ波を照射するとともに乾燥装置内を5kPaに減圧し65分間乾燥処理を行った。続いてマイクロ波出力3.5kW、減圧度5kPaにて50分間乾燥処理を行った。さらにマイクロ波出力を2.5kWに落として同様に10分間乾燥処理を行い終了した。乾燥処理中の中空糸膜束表面の最高到達温度は65℃で含水率は平均2.8質量%であった。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーは表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドは表面が梨地処理されたものを使用した。得られた中空糸膜の内径は200.5μm、膜厚は28.2μmであった。

【0082】

このようにして得られた中空糸膜を用いて血液浄化器を組み立て、リークテストを行った結果、中空糸同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。

【0083】

該血液浄化器内にRO水を充填、密閉した後、25kGyのγ線を照射し架橋処理を行った。γ線未照射後の血液浄化器より中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は7ppmと良好であった。また、外表面を顕微鏡にて観察したところ傷等の欠陥は観察されなかった。

【0084】

牛血液を用いた血液リークテストでは血球リークはみられなかった。また、エンドトキシン透過試験の結果、中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。その他の分析結果を表1に示した。

【0085】

(比較例4)

ポリエーテルスルホン（住化ケムテックス社製、スミカエクスセル7800P）23質量%、PVP（BASF社製コリドンK-30）7質量%、DMAc67質量%、水3質量%を50℃で溶解し、ついで真空ポンプを用いて系内を-500mmHgまで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し30分間放置した。この操作を2回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。得られた製膜溶液を30μm、30μmの2段のフィルターに通した後、50℃に加温したチューブインオリフィスノズルの外側スリットより吐出すると同時に、チューブインオリフィスノズルの内液吐出孔より内部凝固液として予め減圧脱気した50℃の50質量%DMAc水溶液を吐出し、紡糸管により外気と遮断された350mmのエアギャップ部を通過後、50℃水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均45μmであり、最大45.5μm、最小44.5μm、スリット幅の最大値、最小値の比は1.02、ドラフト比は1.06、乾式部の絶対湿度は0.07kg/kg乾燥空気であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜は85℃の水洗槽を45秒間通過させ溶媒と過剰の親水性高分子を除去した後巻き上げた。このときの中空糸膜の繰への巻き上げ速度は80m/minであった。得られた10,000本の中空糸膜束は洗浄を行わず、そのまま60℃で18時間乾燥した。乾燥後の中空糸膜束には固着が観察され、血液浄化器を組立てる際、端部接着樹脂が中空糸膜間にうまく入らず血液浄化器を組み立てることが出来ないものが多発した。分析結果を表1に示した。

【0086】

（比較例5）

ポリエーテルスルホン（住化ケムテックス社製スミカエクスセル4800P）20質量%、トリエチレングリコール（三井化学社製）40質量%、及びN-メチル2-ピロリドン（三菱化学社製）40質量%を混合、攪拌して均一透明な製膜溶液を調製した。この製膜溶液を用いて中空形成材としてN-メチル2-ピロリドン/トリエチレングリコール/水=5/5/90を使用した以外は実施例2と同様にして中空糸膜を得た。中空糸膜の内径は195μm、膜厚は51.5μmであった。含水率は0.4質量%、疎水性高分子に対する親水性高分子の質量割合は0質量%であった。

【0087】

UV吸光度、UVバラツキ、中空糸膜の固着、エンドトキシン逆流などの問題はなかったが、血液透析膜として使用することはできなかった。中空糸膜中に親水性高分子を含まないため疎水性が強く、血中タンパク等が細孔内に目詰まりおよび膜面に堆積したことが原因と思われる。

【0088】

（実施例3）

ポリスルホン（アモコ社製P-3500）18.5質量%、ポリビニルピロリドン（BASF社製K-60）9質量%、ジメチルアセトアミド（DMAc）67.5質量%、水5質量%を50℃で溶解し、ついで真空ポンプを用いて系内を-300mmHgまで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し15分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。得られた製膜溶液を15μm、15μmの2段のフィルターに通した後、40℃に加温したチューブインオリフィスノズルの外側スリットより吐出すると同時に、中空形成剤として予め減圧脱気した0℃、35質量%DMAc水溶液をチューブインオリフィスノズルの内側吐出孔より吐出し、紡糸管により外気と遮断された600mmのエアギャップ部を通過後、50℃の水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均60μmであり、最大61μm、最小59μm、スリット幅の最大値、最小値の比は1.03、ドラフト比は1.01、乾式部の絶対湿度は0.06kg/kg乾燥空気であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜は85℃の水洗槽を45秒間通過させ溶媒と過剰の親水性高分子を除去した後巻き上げた。このときの中空糸膜の繰への巻き上げ速度は90m/minであった。該中空糸膜10,500本の束を純水に浸漬し、121℃×1時間オートクレーブにて洗浄処理を行った。洗浄後の中空糸膜束の周りに実施例1と同様のポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、実施例1

と同様にして乾燥した。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーは表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドは表面が梨地処理されたものを使用した。得られた中空糸膜の内径は201.3 μm 、膜厚は44.2 μm であった。

【0089】

このようにして得られた中空糸膜を用いて血液浄化器を組み立て、リークテストを行った結果、中空糸同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。

【0090】

該血液浄化器内にRO水を充填し25kGyの吸収線量で γ 線を照射し架橋処理を行った。 γ 線照射後の血液浄化器より中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は8ppmであり問題ないレベルであった。また、外表面を顕微鏡にて観察したところ傷等の欠陥は観察されなかった。

【0091】

クエン酸加新鮮牛血を血液流量200mL/min、ろ過速度10mL/minで血液浄化器に流したが、血球リークはみられなかった。また、中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。その他の分析結果を表2に示した。

【0092】

(実施例4)

ポリスルホン(アモコ社製P-1700)17質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製K-60)4.8質量%、ジメチルアセトアミド(DMAc)73.2質量%、水5質量%を50℃で溶解し、ついで真空ポンプを用いて系内を-400mmHgまで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し30分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。得られた製膜溶液を15 μm 、15 μm の2段のフィルターに通した後、40℃に加温したチューブインオリフィスノズルの外側スリットから吐出すると同時に、内部凝固液として減圧脱気された0℃の35質量%DMAc水溶液をチューブインオリフィスノズルの内側吐出孔より吐出し、紡糸管により外気と遮断された600mmのエアギャップ部を通過後、50℃の水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均60 μm であり、最大61 μm 、最小59 μm 、スリット幅の最大値、最小値の比は1.03、ドラフト比は1.01、乾式部の絶対湿度は0.07kg/kg乾燥空気であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜は85℃の水洗槽を45秒間通過させ溶媒と過剰の親水性高分子を除去した後巻き上げた。このときの中空糸膜の繰への巻き上げ速度は90m/minであった。該中空糸膜10,700本の束を純水に浸漬し、121℃×1時間オートクレーブにて洗浄処理を行った。洗浄後の中空糸膜束の周りにポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、実施例2と同様にして乾燥した。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーは表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドは表面が梨地処理されたものを使用した。得られた中空糸膜の内径は201.2 μm 、膜厚は43.8 μm であった。

【0093】

このようにして得られた中空糸膜を用いて血液浄化器を組み立て、リークテストを行った結果、中空糸同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。該血液浄化器内にRO水を充填し25kGyの吸収線量で γ 線を照射し架橋処理を行った。

【0094】

γ 線照射後の血液浄化器より中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量4ppmであり問題ないレベルであった。また、外表面を顕微鏡にて観察したところ傷等の欠陥は観察されなかった。

【0095】

クエン酸加新鮮牛血を血液流量200mL/min、ろ過速度10mL/minで血液浄化器に流したが、血球リークはみられなかった。また、中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。その他の分析結果を表2に示した。

10

20

30

40

50

【産業上の利用可能性】

【0096】

本発明のポリスルホン系中空糸膜は、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュール組み立て性に優れており、慢性腎不全の治療に用いる高透水性能を有する中空糸型血液浄化器用として好適であり産業界に寄与することが大である。

【要約】

【課題】 安全性や性能の安定性が高く、かつモジュール組み立て性に優れており、慢性腎不全の治療に用いる高透水性能を有する血液浄化器用として好適であるポリスルホン系中空糸膜を提供する。

【解決手段】 本発明は、親水性高分子を含有するポリスルホン系中空糸膜において、中空糸膜よりの親水性高分子の溶出量が10ppm以下であり、かつ中空糸膜血液接触側表面の最表層の親水性高分子の存在割合が20～40質量%であり、かつ中空糸膜における血液接触側表面の表面近傍層の親水性高分子の存在割合が5～20質量%であり、かつ中空糸膜における血液接触側と反対表面の最表層の親水性高分子の存在割合が25～50質量%であり、かつ内表面の最表層の親水性高分子の存在割合の1.1倍以上であるポリスルホン系選択透過性中空糸膜を得る。

【選択図】 なし

フロントページの続き

- (72)発明者 加藤 典昭
滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社 総合研究所内
- (72)発明者 柴野 博史
大阪府大阪市北区堂島浜二丁目2番8号 東洋紡績株式会社 本社内
- (72)発明者 野瀬 克彦
大阪府大阪市北区堂島浜二丁目2番8号 東洋紡績株式会社 本社内

審査官 中野 孝一

- (56)参考文献 特開2000-254222 (JP, A)
特開2000-157852 (JP, A)
特開平11-309355 (JP, A)
特開平11-169690 (JP, A)
特開平10-180058 (JP, A)
特開平7-289866 (JP, A)
特開平6-296686 (JP, A)
特開平6-165926 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)
B01D61/00-71/82, 510